短链脂肪酸在神经退行性疾病中的相关机制研究进展

朱莉 ，幸佳佳，魏娟芳，等. 短链脂肪酸在神经退行性疾病中的相关机制研究进展［J］. 中国全科医学，2022.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0783

朱莉[1]，幸佳佳[1]，魏娟芳[1]，王文春[2]，张安仁[3*]

基金项目：国家自然科学基金（编号：81973927）

1.610075 四川省成都市，成都中医药大学养生康复学院
2.610083 四川省成都市，中国人民解放军西部战区总医院康复医学科
3.200434 上海市，同济大学附属上海市第四人民医院康复医学科
＊ 通信作者：张安仁，主任医师，博士生导师； E-mail：anren0124@tongji.edu.cn

【摘要】 神经退行性疾病是中枢神经系统中神经元功能或结构的进行性丧失而导致的一组疾病，虽然神经退行性疾病的身体或精神症状可通过联合治疗来缓解，但目前还没有直接减缓或预防神经退行性疾病的策略。近年来对肠道微生物群-肠-脑轴研究发现，肠道微生物群及其代谢产物在神经系统疾病的发生发展中发挥着重要作用，而短链脂肪酸作为肠道微生物群的主要代谢产物，是肠-脑沟通的关键递质，对神经退行性疾病具有神经保护作用，但其具体机制尚不清楚。本文主要综述了短链脂肪酸对神经退行性疾病的作用机制，以期为神经退行性疾病的治疗提供参考。

【关键词】 神经退行性疾病；短链脂肪酸；氧化应激；线粒体功能；神经炎症；小胶质细胞

Research progress on the mechanism of short-chain fatty acids in neurodegenerative diseases

ZHU Li[1]，XING Jiajia[1]，WEI Juanfang[1]， WANG Wenchun[2]，ZHANG Anren[3*]
1.School of Health and Rehabilitation，Chengdu University of Traditional Chinese Medicine，Chengdu 610075，China
2.Department of Rehabilitation Medicine，Chinese people's Liberation Army Western Theater General Hospital，Chengdu 610083，China
3.Department of Rehabilitation Medicine，Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University，Shanghai 200434，China
*Corresponding author：ZHANG Anren，Chief physician，Doctoral supervisor；E-mail：anren0124@tongji.edu.cn

【Abstract:】 neurodegenerative diseases are a group of diseases caused by the progressive loss of the function or structure of neurons in the central nervous system, although the physical or mental symptoms of neurodegenerative diseases can be alleviated by combined therapy. however, there is no strategy to directly slow down or prevent neurodegenerative diseases. In recent years, studies on the intestinal microbiota-intestine-brain axis have found that intestinal microbiota and their metabolites play an important role in the occurrence and development of nervous system diseases, while short-chain fatty acids, as the main metabolites of intestinal microbiota, is the key transmitter of intestinal-brain communication and has neuroprotective effect on neurodegenerative diseases, but its specific mechanism is not clear. This article mainly reviews the mechanism of short-chain fatty acids on neurodegenerative diseases, in order to provide reference for the treatment of neurodegenerative diseases.

【Key words】 neurodegenerative diseases；short-chain fatty acids；Oxidative stress；Mitochondrial function; Neuroinflammation; Microglia

引言

神经退行性疾病，如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease，AD)、帕金森病(Parkinson disease，PD)、亨廷顿病(Huntington's diseases，HD)、多发性硬化症(Multiple Sclerosis，MS)和肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis，ALS)，是一组以大脑特定区域神经元进行性和不可逆转丧失为特征，最终导致运动和/或认知功能障碍的疾病[1]。据报道，超过 10 亿人受到神经退行性疾病的影响，全球每年约有 700 万人死于这些疾病。目前，神经系统疾病已经成为了全球第二大死亡原因[2]。在以往研究中提出，神经退行性疾病与蛋白质聚集、神经元氧化应激、线粒体功能障碍、神经炎症和肠道微生物群失调等机制密切相关[3]。并且，越来越多的临床证据表明，肠道微生物群与神经退行性疾病的大多数常见机制广泛相交。并且有研究发现，由饮食变化等因素引起的肠道微生物群失调

会导致机体内平衡被打破，这将促进神经退行性疾病的进展[4]。尽管潜在的机制在很大程度上仍然未知，但肠道微生物群的代谢产物短链脂肪酸通过肠-脑轴影响神经退行性疾病的假设已受到越来越多的关注。

1 神经退行性疾病与 SCFAs

短链脂肪酸(short-chain fatty acids，SCFAs)又称挥发性脂肪酸，是含六个或六个以下碳原子的饱和脂肪酸，是结肠中膳食纤维和抗性淀粉等难消化的多糖经细菌发酵产生的主要代谢物[5]，主要有乙酸、丙酸、丁酸、戊酸和己酸（通常以阴离子的形式存在）。乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐是最丰富的 SCFAs，约占人体总 SCFAs 的 95%，其中乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐的比例分别为 60:20:20[6]。肠道微生物群产生的特定类型的 SCFAs 主要取决于微生物群亚群的相对数量，即微生物群组成。例如，厚壁菌门中的微生物主要产生丁酸盐，而双歧杆菌属主要合成乳酸和乙酸[7]。

SCFAs 是肠道微生物群的主要代谢产物，是调节人体稳态的重要因子，具有重要的生物学功能，如提供能量[8]、抗炎作用[9]、免疫调节和维持肠道完整性[10]。在这方面，已经认识到 SCFAs 参与多种疾病，如炎症性肠病、1 型和 2 型糖尿病、代谢综合征、肥胖症、结肠癌和神经退行性疾病等[11]。在多种神经退行性疾病中，SCFAs 混合物及其相关肠道微生物群的浓度发生了显著变化。且已经证明，PD 患者结肠中产生 SCFAs 的细菌数量显著减少[12]，而粪便中的 SCFAs 混合物的浓度和单个乙酸、丙酸和丁酸的绝对浓度也均显著下降[13]。在 AD 中也有类似的表现，AD 小鼠的大脑和粪便中丙酸和丁酸含量低于野生型小鼠[14,15]。此外，MS 患者的粪便和血液中的乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐也显著减少[16]，基于以上证据，表明 SCFAs 与神经退行性疾病的病理过程之间存在一定的关系，因而揭示 SCFAs 在神经退行性疾病中的作用机制对临床治疗神经退行性疾病有着一定参考作用。

2 SCFAs 在神经退行性疾病中的相关机制

2.1 SCFAs 与蛋白质异常聚集

虽然每种神经退行性疾病都有其不同的临床表现和选择性神经元丢失，但许多神经退行性疾病都有共同的特征，即异常蛋白沉积，蛋白质异常沉积包括蛋白质不正确的折叠以及蛋白质聚集形成的神经元内包涵体，如在 AD 中，细胞外沉积的 β 淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）和细胞内过度磷酸化的 tau 聚集形成纤维缠结；PD 中 α 突触核蛋白（α-synuclein，α-Syn）的广泛沉积，进而形成的细胞内包涵体（路易小体）；ALS 中错误折叠的 TDP-43 蛋白（TAR DNA binding protein-43）和超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase 1，SOD1）蛋白的异常聚集[17,18]。错误折叠蛋白质的沉积会进一步诱导神经元功能的失调乃至死亡，并且有些异常沉积的蛋白质同时还具有神经毒性，进一步导致了神经退行性疾病的发生。

研究表明 SCFAs 可以调节蛋白质的错误折叠和积累，从而对神经退行性疾病产生积极影响。Ho 等人研究发现，戊酸盐可以防止 Aβ 的聚集。研究者用不同的 SCFAs 处理单体 Aβ 肽，发现在不同浓度下，戊酸可直接抑制 Aβ1-40 和 Aβ1-42 二聚体和三聚体的形成（丁酸和丙酸也起相同作用，但效果差于戊酸），并且戊酸还可以阻碍单体 Aβ1-40 和 Aβ1-42 向 Aβ 纤维的转化[19]。在 AD 小鼠模型中，口服丁酸盐可降低脑内 Aβ 水平并改善认知记忆表现[20]，Moira 等人表明脑 Aβ 沉积水平与血液脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）、乙酸盐、戊酸盐和促炎细胞因子水平呈正相关，而与丁酸盐和 IL-10 水平呈负相关[21]。Cheng 等人的研究表明，丁酸钠可以通过 Atg5 依赖性和 PI3K/Akt/mTOR 相关的自噬途径导致 PD 模型中 α-syn 降解[22]。Hou 等研究发现，丁酸钠和高剂量乙酸钠可以减少 1-甲基-4-苯基-1、2、3、6-四氢吡啶（1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine，MPTP）诱导的 PD 小鼠模型中黑质致密部 α-syn 的积累，从而减轻小鼠的运动功能障碍[23]。综上所述，SCFAs 与神经退行性疾病中蛋白质的异常聚集关系密切，通过补充或者调节 SCFAs 可改善蛋白质的异常聚集，发挥神经保护作用。

2.2 SCFAs 与氧化应激

氧化应激是生物体内氧气的代谢反应而导致，当氧气代谢产生的氧自由基超过细胞抗氧化剂的内源性清除能力时，即会发生氧化应激[24]。过量的氧自由基会破坏细胞脂质、蛋白质和 DNA，从而抑制其正常功能。并且，在脑组织中含有大量不饱和脂肪酸和高浓度脂质，抗氧化能力较弱，因此大脑更容易受到氧自由基的破坏性影响[25]。

先前的研究表明，在 AD 等神经退行性疾病中，大脑区域内受到不同程度的氧自由基损伤[26]。氧化应激在 AD 和 PD 病等神经退行性疾病的常见病理生理学中起着核心作用，所以抗氧化疗法是治疗神经退行性疾病的一个可行方法之一。研究发现 SCFAs 可以通过介导氧化还原的多种途径来调节氧化应激。

2.2.1 SCFAs 作为 Keap1-Nrf2 防御途径的激活剂调节细胞氧化还原的稳态。

核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2)，是控制 200 多个基因的细胞抗氧化防御的主要调节因子[27]。正常生理情况下,Nrf2 主要与其抑制剂 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）结合,在泛素蛋白酶体途径作用下迅速降解,以保持在生理状态下 Nrf2 的低转录活性。然而，在氧化应激或在亲电性外源物存在的情况下，Keap1 的活性降低，Nrf2 在细胞核中积累，并与小 Maf 蛋白结合成异质二聚体后与抗氧化反应元件（Antioxidant Response Element，ARE）结合,上调抗氧化酶的转录活性以抵抗氧化应激[28,29]。短链脂肪酸中的丁酸盐通过抑制组蛋白去乙酰酶（Histone Deacetylases，HDAC）来激活 Nrf2，并且丁酸盐

还诱导了与协同抗氧化作用相关的 Nrf2 启动子的表观遗传修饰，从而抵挡氧化应激[30]。Dumitrescu 等人的研究中确定了 AD 中氧化应激与 Aβ 产生和聚集之间的相互关系，氧化应激增强 Aβ 沉积，而 Aβ 触发氧化反应[31]。在 SzczechowiakK 等的研究中表明 SFCAs 可以激活 Nrf2，从而防止 Aβ 积累[32]。在另一项关于丁酸盐降低 AD 患者中 β 位点淀粉样前体蛋白裂解酶 1(BACE1) 的表达水平和 Aβ 的积累的研究中，揭示细胞通过钠偶联单羧酸转运蛋白1(sodium-coupled monocarboxylate transporter-1，SMCT1)吸收丁酸盐后，在 Sp1 乙酰化激活细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1(p21)/Nrf2 通路后，通过抑制 NADPH 氧化酶 2（NADPH Oxidise2，NOX2）和上调 SOD1 来防止过多的氧自由基产生，进而减轻氧化应激 [33]。HOYLES 等通过体外血脑屏障（BBB）模型——hCMEC/D3 细胞，采用丙酸盐进行干预后发现丙酸盐能激活 Nrf2，调节细胞氧化还原的稳态，减少活性氧（reactive oxygen species，ROS）的释放，进而保护 BBB 免遭受氧化应激损伤[34]。以上研究也直接或间接表明短链脂肪酸通过 Nrf2 信号传导对神经退行性疾病产生积极作用。

2.2.2 SCFAs 介导氧化应激。

Nurrahma 的一项研究中，使用益生菌（唾液乳酸杆菌）以及该益生菌的代谢物处理由单侧 6-羟基多巴胺(6-Hydroxydopamine hydrobromide，6-OHDA)诱导的 PD 老鼠，发现补充该益生菌以及其产生的代谢产物对多巴胺能神经元具有神经保护作用，其机制之一就是通过增加抗氧化物酶谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase，GPx)和 SOD 活性，减少 ROS 的产生，其中主要发挥作用的代谢产物是 SCFAs[35]。在过氧化氢诱导的小鼠单核巨噬细胞氧化损伤的体外模型中，丙酸钠干预可以上调细胞中血红素氧合酶 1（Heme Oxygenase，HO-1）与锰超氧化物歧化酶（MnSOD）等抗氧化酶的表达，从而减轻细胞模型的氧化应激[36]。Aguilar 等人的研究中，使用丁酸盐可以降低动脉粥样硬化进展过程中的氧化应激，其机制是 SCFAs 降低了 NADPH 氧化酶的活性使 ROS 的产生减少，减少了 ROS 对血管内皮细胞的攻击，减轻了动脉粥样硬化[37]。而在多种神经退行性疾病中，脑组织受损的最主要原因就是脑血管内皮遭受氧化应激损伤，造成脑血管功能障碍，因此 SCFAs 对神经退行性疾病的治疗机制中很有可能是通过介导氧化应激酶从而发挥作用。

2.3 SCFAs 与线粒体功能障碍

线粒体是存在于真核生物细胞质中双层膜结构的多任务细胞器，是许多代谢途径的关键枢纽。线粒体内膜中的线粒体呼吸链是线粒体的主要功能和结构之一，它由复合物 I、II、III、IV、V 组成，通过氧化磷酸化途径产生细胞功能所需的大部分 ATP[38]。与其他系统相比，中枢神经系统有着更大的能量需求，因此中枢神经系统很大程度上取决于线粒体的功能，大量证据表明，线粒体参与了多种神经退行性疾病的发病机制。

线粒体的功能障碍会影响线粒体的生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬，会使线粒体电子传递链功能障碍，ROS 生成增加，钙离子浓度失衡，最终导致神经细胞的凋亡、焦亡或者坏死，从而导致神经系统的损害，并与多种神经退行性疾病直接相关。因此对线粒体的功能和内环境稳态的干预，也是神经退行性疾病可能的治疗靶点。

2.3.1 SCFAs 影响线粒体自噬从而影响神经退行性疾病的发生发展。

线粒体自噬是指衰老、受损伤的线粒体会被线粒体自噬机器吞噬，然后被溶酶体清除。线粒体自噬减少将会使得功能障碍的线粒体增多，ATP 产生降低，反应氧 ROS 增多，最终直接或者间接导致神经退行性疾病的发生[39]。Y Tang 等人的研究表明，丙酸盐可以通过诱导有缺陷的线粒体自噬降解，抑制促凋亡因子的释放从而阻碍了凋亡级联的激活[40]。在 Shannon 等人使用丁酸盐对自闭症儿童的细胞模型进行干预，研究表明丁酸盐可以在生理应激和/或线粒体功能障碍的情况下增强线粒体功能，从而改善疾病状态下的能量代谢。而其中可能机制是丁酸盐干预上调了参与线粒体自噬的基因（PINK1、LC3、PTEN），促进线粒体自噬，从而调节了自闭症细胞模型的线粒体功能[41]。

2.3.2 SCFAs 影响线粒体生物发生改善线粒体功能障碍从而影响神经退行性疾病的发生发展。

Shannon 等人的研究中同样发现丁酸钠的干预上调了参与线粒体生物发生的基因-共激活因子-1α（Peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator l alpha，PGC-1α），PGC-1α 可以调控线粒体生成相关基因的转录，如核呼吸因子 1/2 (nuclear respiratory factor 1/2，NRF1/2)，线粒体转录因子(mitochondrial transcription factor A，TFAM)以及细胞核编码线粒体基因，促进线粒体的生物发生，从而改善线粒体功能障碍导致的能量代谢障碍[41]。Wang 等人的研究表明，丁酸钠处理 AD 小鼠模型后，会增加 AD 小鼠星形胶质细胞中 PGC-1α 的表达水平，从而增加线粒体生物发生以维持星形胶质细胞中的正常线粒体功能，使星形胶质细胞与神经元之间的能量交换增强，改善了 AD 小鼠的认知障碍[42]。Liu 等人在研究间歇饮食干预糖尿病后认知功能障碍时，发现补充 SCFAs 可以增加糖尿病小鼠大脑中的线粒体生物发生从而改善小鼠的认知障碍[43]。Duscha 等人的研究中发现，通过对 MS 患者补充丙酸 14 天后，观察到患者调节性 T(Treg) 细胞显著且持续增加，而 T 辅助 1(Th1)和 T 辅助 17（Th17）细胞显著减少。并且发现 Treg 细胞中线粒体的呼吸功能和形态恢复到正常水平[44]。MS 是一种针对白质的慢性自身免疫性疾病，通常导致中枢神经系统(central nervous system，CNS)内神经轴突周围的髓鞘破坏，它的特征是促炎性自身反应性 T 细胞增加，

即 Th17 和 Th1 细胞，以及调节性 Treg 细胞数量减少和功能受损。大量研究表明改善 Treg 细胞功能与 MS 患者临床症状的缓解相关，该研究中丙酸使 MS 患者中 Treg 细胞的线粒体呼吸功能和形态正常化，对改善 Treg 细胞功能，缓解 MS 症状至关重要。

综上所述，SCFAs 可以通过对线粒体的功能产生积极影响，从而直接或间接影响神经退行性疾病。

2.4 SCFAs 与免疫炎症

神经炎症是发生在中枢神经系统中的炎症反应同时也是固有免疫的重要组成部分，在清除病原体以及维持神经组织稳态中均发挥着关键作用。在中枢神经系统中，主要发挥作用的固有免疫细胞是小胶质细胞。小胶质细胞作为中枢神经系统中的巨噬细胞，在神经元发生发育、突触修剪以及大脑稳态的维持中发挥重要功能[45]。同时小胶质细胞上存在多种模式识别受体，能够识别中枢神经系统微环境中的病原体相关分子模式进而被诱导活化为 M1 型，并释放多种促炎性免疫介质。这些促炎介质不仅能够直接诱导神经元死亡，同时也能作用于脑内其他的固有细胞使其释放细胞因子，促进外周免疫细胞向 CNS 募集，引发一系列免疫炎症级联反应，从而进一步损伤正常的神经元，导致神经退行性疾病的发生[46]。因此通过干预小胶质细胞介导的神经炎症从而改善神经退行性疾病是一条可行的策略。

SCFAs 可以通过抑制小胶质细胞的过度激活、恢复小胶质细胞的功能、诱导小胶质细胞的表型转化，从而抑制炎症。Hou 等人在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型评估三种主要 SCFAs（乙酸钠、丙酸钠和丁酸钠）的作用时发现丁酸钠可以减轻中脑黑质致密部小胶质细胞的过度激活，从而抑制了 PD 小鼠的神经炎症，发挥了神经保护作用[23]。Matt 等人的研究发现，在 LPS 诱导的老年小鼠神经炎症模型中，使用丁酸盐可以减轻小胶质细胞释放促炎细胞因子 IL-1β 和 TNF，从而减轻神经炎症[47]。Erny 等人的研究表明，使用混合的 SCFAs（乙酸盐、丙酸盐与丁酸盐）可以逆转有缺陷的小胶质细胞，使其树突长度、分段数、细胞体积恢复正常，进而影响免疫调节和中枢神经系统功能[48]。Sadler 等人的研究表明，补充混合 SCFAs（乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐）可以通过将促炎性小胶质细胞 M1 型转化为抗炎的 M2 型，改善中风后晚期的皮质重组和突触可塑性，从而改善运动障碍[49]。Liu 等人发现在 AD 小鼠模型中，乙酸盐可以通过抑制小胶质细胞向 M1 型转化来减少神经炎症，进而显著降低 AD 小鼠的认知障碍[50]。

然而 SCFAs 对小胶质细胞的生物学效应似乎很大程度上取决于特定的疾病状况。Alessio 等人研究表明，向小鼠补充 SCFAs 会使小胶质细胞转录组谱发生显著改变，小胶质细胞炎症功能相关基因与载脂蛋白 E（apolipoprotein E，ApoE）的显著上调。ApoE 与 Aβ 原纤维共聚集有助于斑块播种和斑块核心稳定，从而进一步促进 Aβ 斑块负荷的沉积[51]。Dokalis 等人的研究中发现，乙酸盐在神经退行性变期间调节小胶质细胞吞噬功能，从而影响疾病进展。在无菌小鼠模型中，小胶质细胞大多处于未成熟状态，并且小胶质细胞线粒体 ROS 产生增加，造成呼吸电子链功能障碍，而加入乙酸盐之后可以逆转这一现象。同样的在 AD 无菌小鼠模型中线粒体 ROS 增加，通过补充乙酸盐也能使其降低。但是与无菌小鼠相比，补充乙酸盐后小胶质细胞对 Aβ 斑块的吞噬作用却降低，进而 Aβ 斑块负荷的沉积也增加[52]。SCFAs 对小胶质细胞转录组和功能调控的详细机制尚不清楚，并且 SCFAs 在不同疾病条件下对小胶质细胞不同的影响详细原因目前仍然未知，需要进一步探索个性化治疗方法的潜在用途。

3 总结与展望

现阶段，临床上没有直接减缓或预防神经退行性疾病的治疗策略，而随着肠-脑轴的研究深入，越来越多的证据表明肠道微生物群的代谢产物 SCFAs 在神经退行性疾病中发挥着重要作用。例如 SCFAs 可以通过影响异常蛋白质的沉积，减少细胞的氧化应激，减轻线粒体的功能障碍，影响小胶质细胞介导的免疫炎症等多种途径从而对多种神经退行性疾病产生积极影响。因此通过改变饮食习惯增加膳食纤维的摄入含量、补充益生菌与外源性 SCFAs 等方法从而改变体内 SCFAs 水平，可能会成为神经退行性疾病安全有效的防治新靶点。

但是在目前研究中，SCFAs 在神经退行性疾病的发病机制中也存在争议。例如，观察到在 PD 小鼠模型中灌胃丁酸钠（200 mg kg-1，3 周）可缓解 PD 症状[53]，而灌胃丁酸钠（165 mg kg-1，1 周）会加重炎症加剧 MPTP 诱导的 PD 症状；在 AD 患者中，显示脑淀粉样蛋白沉积水平与乙酸盐、戊酸盐水平呈正相关，而与丁酸盐呈负相关[21]。以上的差异，也说明了 SCFAs 在神经退行性疾病的防治中是一把双刃剑，而如何选取合适的剂量、比例以及种类，在不同神经退行性疾病中形成个性化的治疗方案从而使 SCFAs 在其中发挥最优作用仍然需要探索。并且目前大多相关研究均为动物实验，临床研究较少，因而对 SCFAs 的临床探索仍然需要进一步完善，为了更好地研究 SCFAs 在神经退行性疾病中的长期益处，以及在临床实验中的安全性与有效性，应尝试将重点放在改变饮食习惯，补充产生 SCFAs 的益生菌等干预措施上，从而评估体内 SCFAs 水平的改变对神经退行性疾病的影响，为临床转换提供可靠的基础。

本文文献检索策略： 以“short-chain fatty acids，SCFAs，neurodegenerative diseases，oxidative stress，mitochondrial function，neuroinflammation，microglia，mitochondrial autophagy，mitochondrial biogenesis”为英文关键词检索 PubMed、 Medline、Web of Science、SCI-hub；以“短链脂肪酸、神经退行性疾病、氧化应激、线粒体功

能、神经炎症、小胶质细胞、线粒体自噬、线粒体生物发生”为中文关键词检索中国知网、 万方数据知识服务平台、维普网及中国生物医学文献服务 系统。检索时间为建库至 2022-07-20。纳入标准：已发表的文献；排除标准：数据信息少、重复发表、无法获得全 文或质量差的文献。最终纳入文献 53 篇。

作者贡献：朱莉进行文章的构思，负责撰写论文；幸佳佳、魏娟芳负责文献/资料收集、整理；王文春进行论文修订；张安仁负责文章质量控制及审校，对文章整体负责。

参考文献

[1] CUMMINGS J. Disease modification and Neuroprotection in neurodegenerative disorders[J/OL]. Translational Neurodegeneration, 2017, 6: 25. DOI:10.1186/s40035-017-0096-2.

[2] HEEMELS M T. Neurodegenerative diseases[J/OL]. Nature, 2016, 539(7628): 179-179. DOI:10.1038/539179a.

[3] DAWSON T M, GOLDE T E, TOURENNE C L. Animal Models of Neurodegenerative Diseases[J/OL]. Nature neuroscience, 2018, 21(10): 1370-1379. DOI:10.1038/s41593-018-0236-8.

[4] BD N, R K D, SK M. Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions[J/OL]. Nature reviews. Neuroscience, 2020, 21(12)[2022-06-28]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33067567/. DOI:10.1038/s41583-020-00381-0.

[5] MILLER T L, WOLIN M J. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora[J/OL]. Applied and Environmental Microbiology, 1996, 62(5): 1589-1592. DOI:10.1128/aem.62.5.1589-1592.1996.

[6] CUMMINGS J H, POMARE E W, BRANCH W J, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood.[J]. Gut, 1987, 28(10): 1221-1227.

[7] TAGLIABUE A, ELLI M. The role of gut microbiota in human obesity: Recent findings and future perspectives[J/OL]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2013, 23(3): 160-168. DOI:10.1016/j.numecd.2012.09.002.

[8] DONOHOE D R, GARGE N, ZHANG X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon[J/OL]. Cell Metabolism, 2011, 13(5): 517-526. DOI:10.1016/j.cmet.2011.02.018.

[9] BRAHE L K, ASTRUP A, LARSEN L H. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases?[J/OL]. Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity, 2013, 14(12): 950-959. DOI:10.1111/obr.12068.

[10] BURGER-VAN PAASSEN N, VINCENT A, PUIMAN P J, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection[J/OL]. The Biochemical Journal, 2009, 420(2): 211-219. DOI:10.1042/BJ20082222.

[11] WANG B, YAO M, LV L, et al. The Human Microbiota in Health and Disease[J/OL]. Engineering, 2017, 3(1): 71-82. DOI:10.1016/J.ENG.2017.01.008.

[12] PEREZ-PARDO P, DODIYA H B, ENGEN P A, et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson’s disease: a translational study from men to mice[J/OL]. Gut, 2019, 68(5): 829-843. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316844.

[13] UNGER M M, SPIEGEL J, DILLMANN K U, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson’s disease and age-matched controls[J/OL]. Parkinsonism & Related Disorders, 2016, 32: 66-72. DOI:10.1016/j.parkreldis.2016.08.019.

[14] ZHANG L, WANG Y, XIAYU X, et al. Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer’s Disease[J/OL]. Journal of Alzheimer’s disease: JAD, 2017, 60(4): 1241-1257. DOI:10.3233/JAD-170020.

[15] ZHENG J, ZHENG S J, CAI W J, et al. Stable isotope labeling combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry for comprehensive analysis of short-chain fatty acids[J/OL]. Analytica Chimica Acta, 2019, 1070: 51-59. DOI:10.1016/j.aca.2019.04.021.

[16] ZENG Q, JUNLI GONG null, LIU X, et al. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis[J/OL]. Neurochemistry International, 2019, 129: 104468. DOI:10.1016/j.neuint.2019.104468.

[17] DUGGER B N, DICKSON D W. Pathology of Neurodegenerative Diseases[J/OL]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2017, 9(7): a028035. DOI:10.1101/cshperspect.a028035.

[18] HUSSAIN R, ZUBAIR H, PURSELL S, et al. Neurodegenerative Diseases: Regenerative Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches[J/OL]. Brain Sciences, 2018, 8(9): 177. DOI:10.3390/brainsci8090177.

[19] HO L, ONO K, TSUJI M, et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms[J/OL]. Expert Review of Neurotherapeutics, 2018, 18(1): 83-90. DOI:10.1080/14737175.2018.1400909.

[20] FERNANDO W M A D B, MARTINS I J, MORICI M, et al. Sodium Butyrate Reduces Brain Amyloid-β Levels and Improves Cognitive Memory Performance in an Alzheimer's Disease Transgenic Mouse Model at an Early Disease Stage[J/OL]. Journal of Alzheimer's disease: JAD, 2020, 74(1): 91-99. DOI:10.3233/JAD-190120.

[21] MARIZZONI M, CATTANEO A, MIRABELLI P, et al. Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease[J/OL]. Journal of Alzheimer's disease: JAD, 2020, 78(2): 683-697. DOI:10.3233/JAD-200306.

[22] QIAO C M, SUN M F, JIA X B, et al. Sodium butyrate causes α-synuclein degradation by an Atg5-dependent and PI3K/Akt/mTOR-related autophagy pathway[J/OL]. Experimental Cell Research, 2020, 387(1): 111772. DOI:10.1016/j.yexcr.2019.111772.

[23] HOU Y, LI X, LIU C, et al. Neuroprotective effects of short-chain fatty acids in MPTP induced mice model of Parkinson's disease[J/OL]. Experimental Gerontology, 2021, 150: 111376. DOI:10.1016/j.exger.2021.111376.

[24] BAGHERI F, KHORI V, ALIZADEH A M, et al. Reactive oxygen species-mediated cardiac-reperfusion injury: Mechanisms and therapies[J/OL]. Life Sciences, 2016, 165: 43-55. DOI:10.1016/j.lfs.2016.09.013.

[25] ADIBHATLA R M, HATCHER J F. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J/OL]. Antioxidants & Redox Signaling, 2010, 12(1): 125-169. DOI:10.1089/ars.2009.2668.

[26] BHAT A H, DAR K B, ANEES S, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight[J/OL]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2015, 74: 101-110. DOI:10.1016/j.biopha.2015.07.025.

[27] YAMAMOTO M, KENSLER T W, MOTOHASHI H. The KEAP1-NRF2 System: a Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis[J/OL]. Physiological Reviews, 2018, 98(3): 1169-1203. DOI:10.1152/physrev.00023.2017.

[28] MANN G E, FORMAN H J. Introduction to Special Issue on 'Nrf2 Regulated Redox Signaling and Metabolism in Physiology and Medicine[J/OL]. Free Radical Biology & Medicine, 2015, 88(Pt B): 91-92. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.002.

[29] TEBAY L E, ROBERTSON H, DURANT S T, et al. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease[J/OL]. Free Radical Biology & Medicine, 2015, 88(Pt B): 108-146. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021.

[30] WU J, JIANG Z, ZHANG H, et al. Sodium butyrate attenuates diabetes-induced aortic endothelial dysfunction via P300-mediated transcriptional activation of Nrf2[J/OL]. Free Radical Biology & Medicine, 2018, 124: 454-465. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.034.

[31] DUMITRESCU L, POPESCU-OLARU I, COZMA L, et al. Oxidative Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis[J/OL]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 2018: 2406594. DOI:10.1155/2018/2406594.

[32] SZCZECHOWIAK K, DINIZ B S, LESZEK J. Diet and Alzheimer's dementia - Nutritional approach to modulate inflammation[J/OL]. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 2019, 184: 172743. DOI:10.1016/j.pbb.2019.172743.

[33] GENG X, YANG B, LI R, et al. Effects of Docosahexaenoic Acid and Its Peroxidation Product on Amyloid-β Peptide-Stimulated Microglia[J/OL]. Molecular Neurobiology, 2020, 57(2): 1085-1098. DOI:10.1007/s12035-019-01805-4.

[34] HOYLES L, SNELLING T, UMLAI U K, et al. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier[J/OL]. Microbiome, 2018, 6(1): 55. DOI:10.1186/s40168-018-0439-y.

[35] NURRAHMA B A, TSAO S P, WU C H, et al. Probiotic Supplementation Facilitates Recovery of 6-OHDA-Induced Motor Deficit via Improving Mitochondrial Function and Energy Metabolism[J/OL]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2021, 13: 668775. DOI:10.3389/fnagi.2021.668775.

[36] FILIPPONE A, LANZA M, CAMPOLO M, et al. The Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Sodium Propionate[J/OL]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(8): 3026. DOI:10.3390/ijms21083026.

[37] AGUILAR E C, SANTOS L C D, LEONEL A J, et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase down-regulation in endothelial cells[J/OL]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2016, 34: 99-105. DOI:10.1016/j.jnutbio.2016.05.002.

[38] LI H, UITTENBOGAARD M, HAO L, et al. Clinical Insights into Mitochondrial Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders: Their Biosignatures from Mass Spectrometry-Based Metabolomics[J/OL]. Metabolites, 2021, 11(4): 233. DOI:10.3390/metabo11040233.

[39] 施蕴渝，张亮．线粒体与神经退行性疾病[J]．生物学杂志，2022，39(02)：1-10.

[40] TANG Y, CHEN Y, JIANG H, et al. Short-chain fatty acids induced autophagy serves as an adaptive strategy for retarding mitochondria-mediated apoptotic cell death[J/OL]. Cell Death and Differentiation, 2011, 18(4): 602-618. DOI:10.1038/cdd.2010.117.

[41] ROSE S, BENNURI S C, DAVIS J E, et al. Butyrate enhances mitochondrial function during oxidative stress in cell lines from boys with autism[J/OL]. Translational Psychiatry, 2018, 8: 42. DOI:10.1038/s41398-017-0089-z.

[42] WANG C, ZHENG D, WENG F, et al. Sodium butyrate ameliorates the cognitive impairment of Alzheimer's disease by regulating the metabolism of astrocytes[J/OL]. Psychopharmacology, 2022, 239(1): 215-227. DOI:10.1007/s00213-021-06025-0.

[43] LIU Z, DAI X, ZHANG H, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment[J/OL]. Nature Communications, 2020, 11(1): 855. DOI:10.1038/s41467-020-14676-4.

[44] DUSCHA A, GISEVIUS B, HIRSCHBERG S, et al. Propionic Acid Shapes the Multiple Sclerosis Disease Course by an Immunomodulatory Mechanism[J/OL]. Cell, 2020, 180(6): 1067-1080.e16. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.035.

[45] LAGO-BALDAIA I, FERNANDES V M, ACKERMAN S D. More Than Mortar: Glia as Architects of Nervous System Development and Disease[J/OL]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020, 8: 611269. DOI:10.3389/fcell.2020.611269.

[46] VILLA A, VEGETO E, POLETTI A, et al. Estrogens, Neuroinflammation, and Neurodegeneration[J/OL]. Endocrine Reviews, 2016, 37(4): 372-402. DOI:10.1210/er.2016-1007.

[47] MATT S M, ALLEN J M, LAWSON M A, et al. Butyrate and Dietary Soluble Fiber Improve Neuroinflammation Associated With Aging in Mice[J/OL]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1832. DOI:10.3389/fimmu.2018.01832.

[48] ERNY D, DE ANGELIS A L H, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J/OL]. Nature neuroscience, 2015, 18(7): 965-977. DOI:10.1038/nn.4030.

[49] SADLER R, CRAMER J V, HEINDL S, et al. Short-Chain Fatty Acids Improve Poststroke Recovery via Immunological Mechanisms[J/OL]. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2020, 40(5): 1162-1173. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1359-19.2019.

[50] LIU J, LI H, GONG T, et al. Anti-neuroinflammatory Effect of Short-Chain Fatty Acid Acetate against Alzheimer's Disease via Upregulating GPR41 and Inhibiting ERK/JNK/NF-κB[J/OL]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(27): 7152-7161. DOI:10.1021/acs.jafc.0c02807.

[51] COLOMBO A V, SADLER R K, LLOVERA G, et al. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote Aβ plaque deposition[J/OL]. eLife, 10: e59826. DOI:10.7554/eLife.59826.

[52] ERNY D, DOKALIS N, MEZÖ C, et al. Microbiota-derived acetate enables the metabolic fitness of the brain innate immune system during health and disease[J/OL]. Cell Metabolism, 2021, 33(11): 2260-2276.e7. DOI:10.1016/j.cmet.2021.10.010.

[53] LIU J, WANG F, LIU S, et al. Sodium butyrate exerts protective effect against Parkinson's disease in mice via stimulation of glucagon like peptide-1[J/OL]. Journal of the Neurological Sciences, 2017, 381: 176-181. DOI:10.1016/j.jns.2017.08.3235.